

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2004307442  
PUBLICATION DATE : 04-11-04

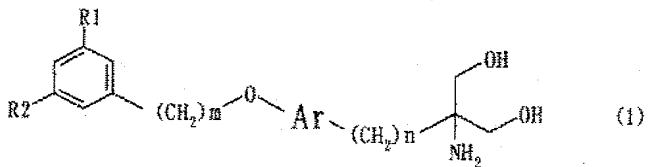
APPLICATION DATE : 10-04-03  
APPLICATION NUMBER : 2003106729

APPLICANT : KYORIN PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : KURIYAMA KAZUHIKO;

INT.CL. : C07C217/64 A61K 31/137 A61K 31/343  
A61K 31/381 A61K 31/4045 A61K  
31/44 A61K 31/47 A61P 11/02 A61P  
11/06 A61P 17/00

TITLE : HETEROCYCLIC DERIVATIVE, ITS  
ADDITION SALT AND  
IMMUNOSUPPRESSANT



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a heterocyclic derivative having excellent immunosuppression action and having few side effects.

SOLUTION: The heterocyclic derivative is an aminoalcohol derivative represented by general formula (1) and a concrete example thereof is 2-amino-2-[3-[6-(3-benzyloxyphenoxy)benzofuran-3-yl]propyl]propane-1,3-diol hydrochloride.

COPYRIGHT: (C)2005,JPO&NCIPI

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-307442

(P2004-307442A)

(43) 公開日 平成16年11月4日(2004.11.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
**C07C 217/64**  
**A61K 31/137**  
**A61K 31/343**  
**A61K 31/381**  
**A61K 31/4045**

F 1  
C07C 217/64  
A61K 31/137  
A61K 31/343  
A61K 31/381  
A61K 31/4045

テーマコード (参考)  
4C031  
4C037  
4C055  
4C086  
4C204

審査請求 未請求 請求項の数 10 O.L. (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-106729 (P2003-106729)  
(22) 出願日 平成15年4月10日 (2003.4.10)

(71) 出願人 000001395  
杏林製薬株式会社  
東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地  
(74) 代理人 100067541  
弁理士 岸田 正行  
(74) 代理人 100108361  
弁理士 小花 弘路  
(74) 代理人 100087398  
弁理士 水野 勝文  
(74) 代理人 100103506  
弁理士 高野 弘晋  
(72) 発明者 河野 靖志  
栃木県小山市西城南5-30-8  
(72) 発明者 棚瀬 隆宏  
栃木県下都賀郡野木町友沼4657-9  
最終頁に続く

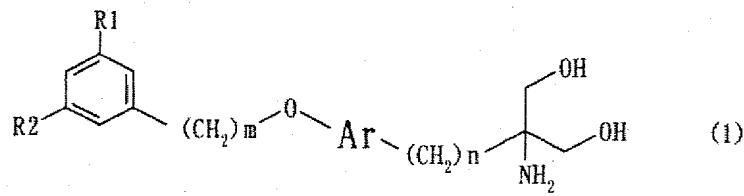
(54) 【発明の名称】 ヘテロ環誘導体とその付加塩及び免疫抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないヘテロ環誘導体を提供すること

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



で表されるアミノアルコール誘導体（具体例 2-アミノ-2-[3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンゾフラン-3-イル]プロピル]プロパン-1, 3-ジオール塩酸塩）。

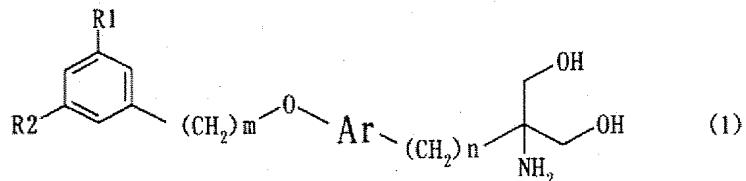
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

一般式(1)

## 【化1】



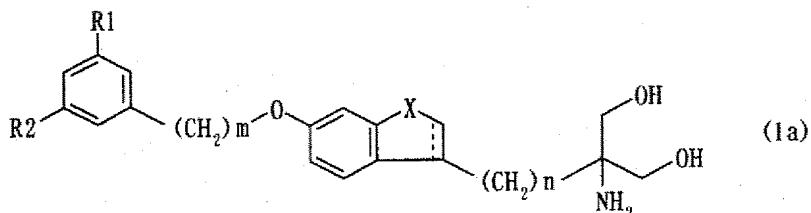
[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基またはベンジルオキシ基を示し、Arはナフタレン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、2-, 3-ジヒドロベンゾフラン環、ジベンゾフラン環、インドール環、インドリン環、ピリジン環又はキノリン環を示し、mは1又は0を、nは1～3の整数を示す。]

で表されることを特徴とするヘテロ環誘導体、及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

## 【請求項2】

前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)

## 【化2】



[Xは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、破線を含む二重線は単結合または二重結合を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、m及びnは前述の通り。]

で表される請求項1に記載のヘテロ環誘導体、及び薬理学的に許容しうる塩、並びにその水和物。

## 【請求項3】

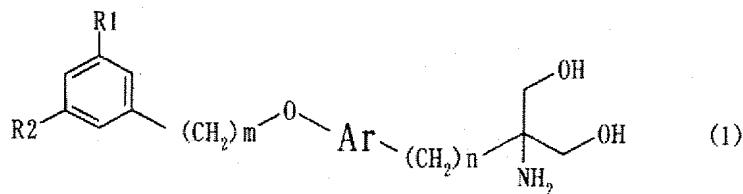
前記一般式(1)で示される化合物が、

- 1) 2-アミノ-2-[3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンゾフラン-3-イル]プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 2) 2-アミノ-2-[3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンゾチオフェン-3-イル]プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 3) 2-アミノ-2-[3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ジヒドロベンゾフラン-3-イル]プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 4) 2-アミノ-2-[3-(6-ベンジルオキシフェノキシベンゾフラン-3-イル)プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 5) 2-アミノ-2-[3-(6-ベンジルオキシフェノキシベンゾチオフェン-3-イル)プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、又は
- 6) 2-アミノ-2-[3-(6-ベンジルオキシフェノキシベンゾフラン-3-イル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールであることを特徴とする請求項1に記載のヘテロ環誘導体、及び薬理学的に許容しうる塩、並びにその水和物。

## 【請求項4】

一般式(1)

## 【化3】



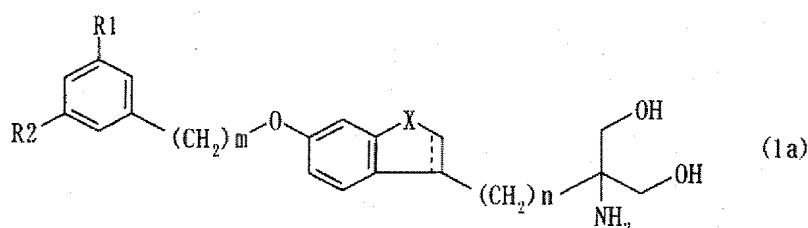
[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基またはベンジルオキシ基を示し、Arはナフタレン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、2-, 3-ジヒドロベンゾフラン環、ジベンゾフラン環、インドール環、インドリン環、ピリジン環又はキノリン環を示し、mは1又は0を、nは1～3の整数を示す。]

で表されることを特徴とするヘテロ環誘導体、及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤。

## 【請求項5】

前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)。

## 【化4】



[Xは窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、破線を含む二重線は単結合または二重結合を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、n及びmは前述の通り。]

で表される請求項4に記載のヘテロ環誘導体、及び薬理学的に許容しうる塩、並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする免疫抑制剤。

## 【請求項6】

前記免疫抑制剤が自己免疫疾患の予防または治療薬であることを特徴とする請求項4又は請求項5に記載の免疫抑制剤。

## 【請求項7】

前記免疫抑制剤がリウマチの予防または治療薬であることを特徴とする請求項4又は請求項5に記載の免疫抑制剤。

## 【請求項8】

前記免疫抑制剤が、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬であることを特徴とする請求項4又は請求項5に記載の免疫抑制剤。

## 【請求項9】

前記免疫抑制剤が、気管支喘息または花粉症の予防または治療薬であることを特徴とする請求項4又は請求項5に記載の免疫抑制剤。

## 【請求項10】

前記免疫抑制剤が、臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬であることを特徴とする請求項4又は請求項5に記載の免疫抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、免疫抑制剤として有用なヘテロ環誘導体とその付加塩並びにその水和物に関する。

## 【0002】

**【従来の技術】**

【特許文献1】WO94/08943号パンフレット

【特許文献2】特開平9-2579602号公報

【特許文献3】WO02/06268号パンフレット

【特許文献4】特開平2002-53575号公報

【特許文献5】特開平2002-167382号公報

**【0003】**

免疫抑制剤は関節リウマチ、腎炎、変形性膝関節炎、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患や炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患、喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬として多方面に利用されている。特に、医療技術の進歩に伴い、組織や臓器等の移植手術が数多く実施されるようになってきた近年の医療現場においては、移植後の拒絶反応をいかにうまくコントロールすることができるかが移植の成否を握っており、この領域においても免疫抑制剤は大変重要な役割を果たしている。

**【0004】**

臓器移植においては、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルに代表される代謝拮抗剤、シクロスボリンAやタクロリムスに代表されるカルシニューリン阻害剤、プレドニゾロンに代表される副腎皮質ホルモン剤が用いられている。しかしながら、これらの薬剤は効果が不十分であったり、また腎障害などの重篤な副作用を回避するために薬物の血中濃度モニタリングが必須とされているものもあり、その効果や副作用の点で必ずしも満足のできるものではない。

**【0005】**

さらに、免疫抑制剤の副作用を軽減し十分な免疫抑制作用を得るために、作用機序の異なる複数の薬剤を使用する多剤併用療法が一般的であり、前述した免疫抑制剤とは異なる作用機序を持つ新しいタイプの薬剤の開発も望まれている。

**【0006】**

本発明者らはこのような課題を解決するために、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体に着目し、新しいタイプの免疫抑制剤の探索を行った。

**【0007】**

これまででも免疫抑制剤として、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体が【特許文献1】、【特許文献2】に開示されているが、本発明の特徴である、エーテル結合を含む側鎖を有するヘテロ環化合物にアミノ-1, 3-ジオール側鎖を連結させた誘導体が優れた免疫抑制効果を示すことは知られていなかった。また、【特許文献3】、【特許文献4】、【特許文献5】に免疫抑制剤としてアミノアルコール側鎖を有するヘテロ環誘導体が開示されているが、本出願化合物とは構造を異にするものである。

**【0008】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明が解決しようとする課題は、優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないヘテロ環誘導体を提供することにある。

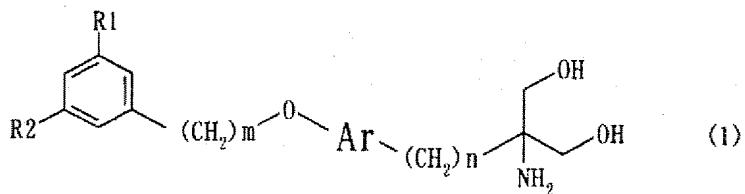
**【0009】****【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、代謝拮抗剤やカルシニューリン阻害剤とは作用機序を異にする免疫抑制剤について鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている免疫抑制剤とは構造を異にした新規なエーテル結合を含む側鎖を有するヘテロ環化合物にアミノ-1, 3-ジオール側鎖を連結させた誘導体、特に一方のアリール基が2環性芳香環あるいは単環性または多環性の複素環であり、その環上にアミノアルコール基を含む炭素鎖を有する化合物が強力な免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

**【0010】**

即ち、本発明は一般式(1)

**【0011】****【化5】**



## 【0012】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基またはベンジルオキシ基を示し、Arはナフタレン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、2-, 3-ジヒドロベンゾフラン環、ジベンゾフラン環、インドール環、インドリン環、ピリジン環又はキノリン環を示し、mは1又は0を、nは1～3の整数を示す。]

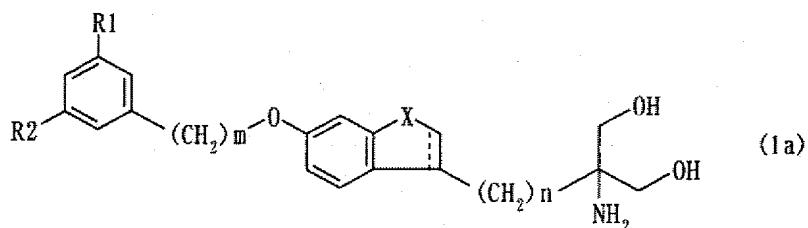
で表されることを特徴とするヘテロ環誘導体、及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤である。

## 【0013】

さらに詳しくは、前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)

## 【0014】

## 【化6】



## 【0015】

[Xは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、破線を含む二重線は単結合または二重結合を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、m及びnは前述の通り。]で表される請求項1記載のヘテロ環誘導体及び薬理学的に許容しうる塩、並びにその水和物。

## 【0016】

本発明における上記一般式(1)および(1a)は新規化合物である。

## 【0017】

本発明の好ましい化合物として、

- 1) 2-アミノ-2-[3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンゾフラン-3-イル]プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 2) 2-アミノ-2-[3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンゾチオフェン-3-イル]プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 3) 2-アミノ-2-[3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ジヒドロベンゾフラン-3-イル]プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 4) 2-アミノ-2-[3-(6-ベンジルオキシフェノキシベンゾフラン-3-イル)プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、
- 5) 2-アミノ-2-[3-(6-ベンジルオキシフェノキシベンゾチオフェン-3-イル)プロピル]プロパン-1, 3-ジオール、又は
- 6) 2-アミノ-2-[3-(6-ベンジルオキシフェノキシベンゾフラン-3-イル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールである請求項1に記載のヘテロ環誘導体、及び薬理学的に許容しうる塩、並びにその水和物があげられる。

## 【0018】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

## 【0019】

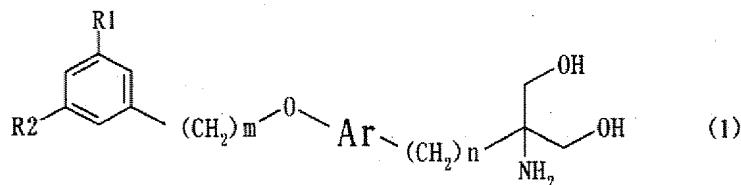
本発明における一般式(1)および(1a)で表される化合物の薬理学的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

[0020]

本発明によれば、上記一般式(1)で表される化合物

【0021】

【化7】



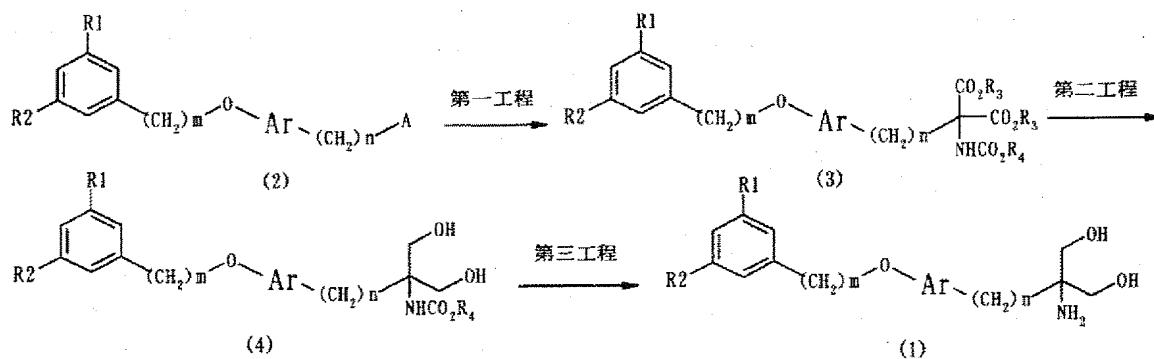
【0022】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $r$ 、 $m$ 及び $n$ は前述の通り。]で表される化合物は、例えば以下に示すような経路により製造することができる。

【0023】

[化8]

合成経路 1

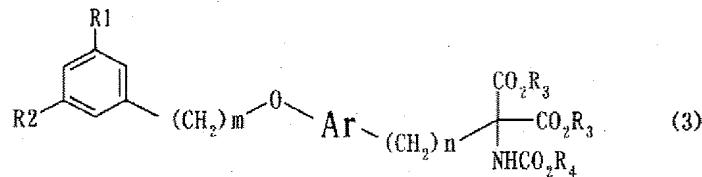


[0024]

### 合成経路1で一般式(3)

【0025】

【化9】

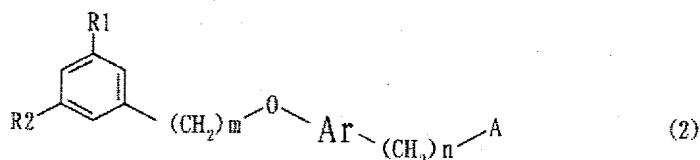


[0026]

[式中、 $R_3$ 、 $R_4$ は炭素数1～3の低級アルキル基を表し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $Ar$ 、 $m$ 及び $n$ は前述の通り。]で表される化合物は、一般式(2)

[0027.]

【化10】

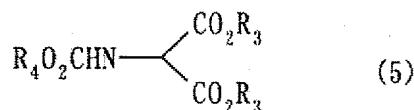


【0028】

[式中、Aは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、Ar、m及びnは前述の通り。]で表される化合物と一般式(5)

【0029】

【化11】



【0030】

[式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前述の通り。]で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる(第一工程)。

【0031】

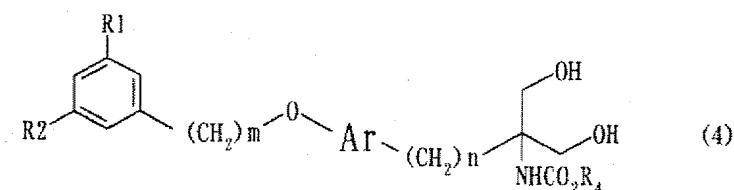
反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)などを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0°C~加熱還流下にて、好適には80°C~100°Cにて行うことができる。

【0032】

合成経路1で一般式(4)

【0033】

【化12】



【0034】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、Ar、m及びnは前述の通り。]で表される化合物は、上記一般式(3)で表される化合物を還元することによって製造することができる(第二工程)。

【0035】

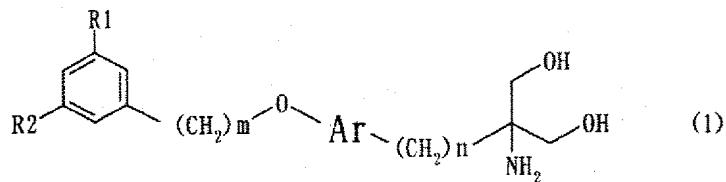
反応はボラン(BH<sub>3</sub>)や9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)のようなアルキルボラン誘導体、ジイソブチルアルミニウムヒドリド((iBu)<sub>2</sub>AlH)、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH<sub>4</sub>)等の金属水素錯化合物、好ましくは水素化ホウ素リチウム(LiBH<sub>4</sub>)を用い、反応溶媒としてはTHF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0°C~加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

【0036】

合成経路1で一般式(1)

【0037】

【化13】



## 【0038】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、Ar、m及びnは前述の通り。]で表される化合物は、上記一般式(4)で表される化合物を酸加水分解あるいはアルカリ加水分解することによって製造することができる(第三工程)。

## 【0039】

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0°C～常温下に行なうことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0°C～加熱還流下にて、好適には8°C～100°Cにて行なうことができる。

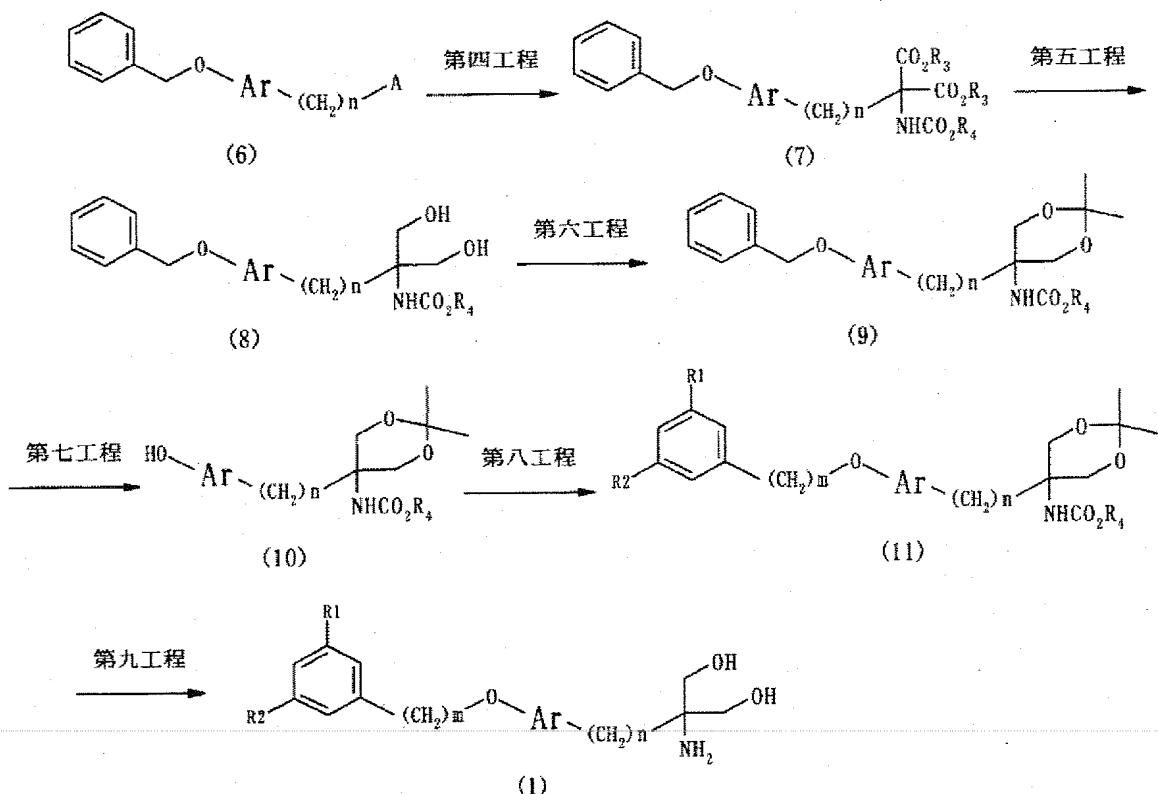
## 【0040】

また、一般式(1)で表される化合物は、以下に示すような経路によっても製造することができる。

## 【0041】

## 【化14】

## 合成経路2

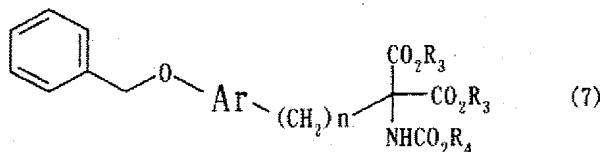


【0042】

合成経路2で一般式(7)

【0043】

【化15】



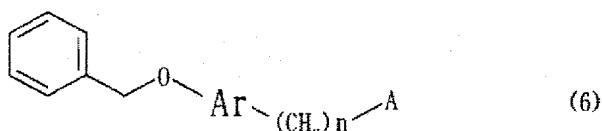
【0044】

[式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、Ar及びnは前述の通り。]

で表される化合物は、一般式(6)

【0045】

【化16】



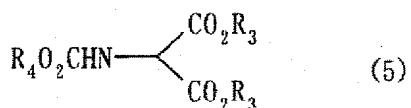
【0046】

[式中、Aは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、Ar及びnは前述の通り。]

で表される化合物と前記一般式(5)

【0047】

【化17】



【0048】

[式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前述の通り。]で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる（第四工程）。

【0049】

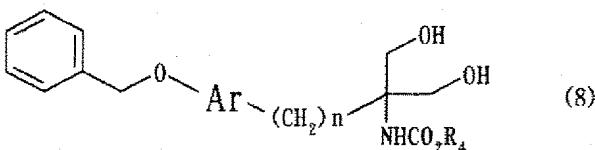
反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0°C~加熱還流下にて、好適には80°C~100°Cにて行うことができる。

【0050】

合成経路2で一般式(8)

【0051】

【化18】



【0052】

[式中、R<sub>4</sub>、Ar及びnは前述の通り。]で表される化合物は、上記一般式(7)

で表される化合物を還元することによって製造することができる（第五工程）。

【0053】

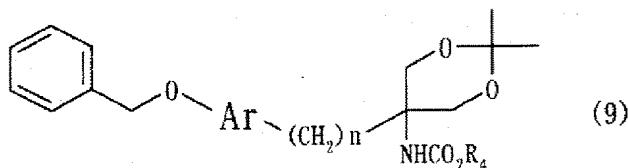
反応は  $\text{BH}_3$  や  $9-\text{BBN}$  のようなアルキルボラン誘導体、 $(\text{iBu})_2\text{AlH}$ 、 $\text{NaB}_4$ 、 $\text{LiAlH}_4$  等の金属水素錯化合物、好ましくは  $\text{LiBH}_4$  を用い、反応溶媒としては THF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は  $0^\circ\text{C}$  ~ 加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

## 【0054】

合成経路2で一般式(9)

## 【0055】

## 【化19】



## 【0056】

[式中、 $\text{R}_4$ 、 $\text{Ar}$ 及び $n$ は前述の通り。]

で表される化合物は、上記一般式(8)で表される化合物と2,2-ジメトキシプロパンを酸触媒存在下に作用させることによって製造することができる（第六工程）。

## 【0057】

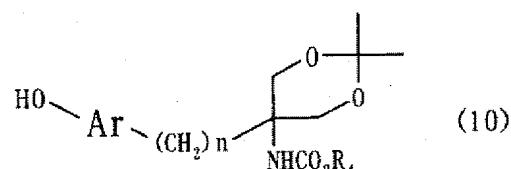
反応は1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸等の酸触媒の存在下、反応温度としては  $0^\circ\text{C}$  ~ 加熱還流下にて行うことができる。

## 【0058】

合成経路2で一般式(10)

## 【0059】

## 【化20】



## 【0060】

[式中、 $\text{R}_4$ 、 $\text{Ar}$ 及び $n$ は前述の通り。]

で表される化合物は、上記一般式(9)で表される化合物を接触還元することにより製造することができる（第七工程）。

## 【0061】

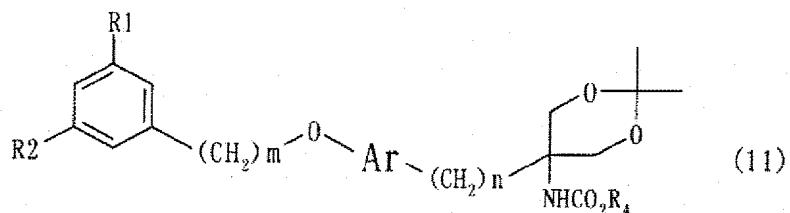
反応はメタノール、エタノール、THF、酢酸エチル、酢酸などを反応溶媒として用い、パラジウム担持活性炭、二酸化白金等の金属化合物を触媒として用いた接触還元反応を常圧~392kPaで、反応温度としては  $0^\circ\text{C}$  ~  $60^\circ\text{C}$  で、好適には常温、常圧下で行なうことができる。

## 【0062】

合成経路2で一般式(11)

## 【0063】

## 【化21】

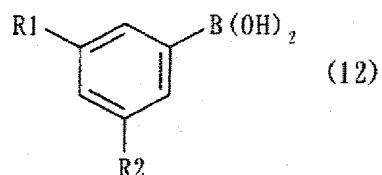


【0064】

[式中、 $R_4$ 、 $Ar$ 、 $m$ 及び $n$ は前述の通り。]で表される化合物は、上記一般式(10)で表される化合物と、一般式(12)

【0065】

【化22】

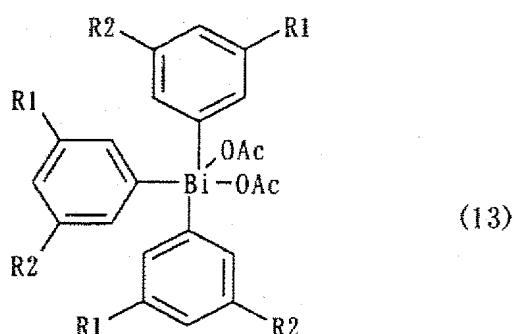


【0066】

[式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は前述の通り。]で表される化合物、あるいは一般式(13)

【0067】

【化23】



【0068】

[式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は前述の通り。]

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。(第八工程)

【0069】

反応にはジクロロメタン、クロロホルム、THFなどを溶媒として、酢酸銅(I)あるいは銅粉末を反応剤としてそれぞれ用い、モレキュラーシーブス4A、トリエチルアミンを添加することにより0°Cから加熱還流下で、好ましくは常温下で行なうことができる。

【0070】

合成経路2で一般式(1)で表される化合物は、上記一般式(11)で表される化合物を酸加水分解することにより製造することができる(第九工程)。

【0071】

反応はメタノール、エタノール、アセトン、THFを溶媒として用い、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸と、0°Cから加熱還流下で、好適には常温下で行なうことができる。

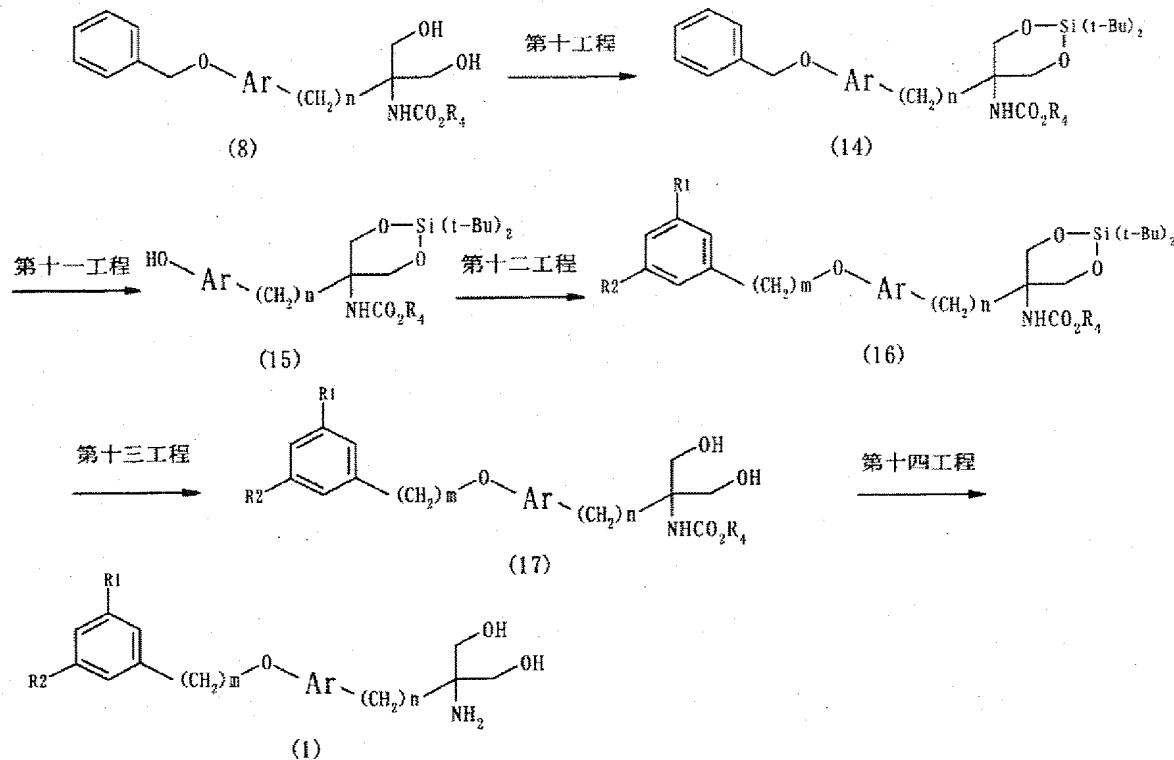
【0072】

さらに、一般式(1)で表される化合物は、以下に示すような経路によても製造することができる。

【0073】

【化24】

## 合成経路3

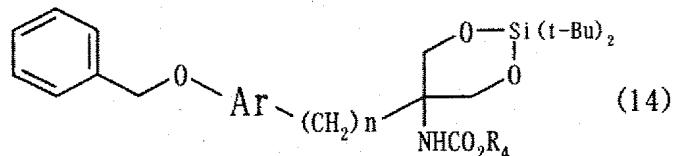


【0074】

合成経路3で一般式(14)

【0075】

【化25】

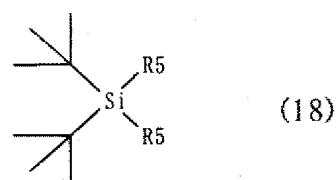


【0076】

[式中、 $\text{R}_4$ 、Ar及びnは前述の通り。]で表される化合物は、上記一般式(8)で表される化合物と一般式(18)で表される化合物との反応によって製造することができる(第十工程)。

【0077】

【化26】



【0078】

[R<sub>5</sub>は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基を表す。]で表される化合物との反応によって製造することができる(第十工程)。

## 【0079】

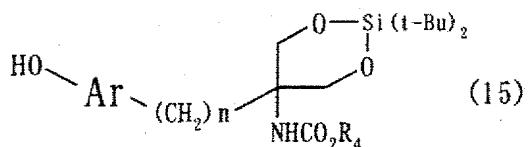
反応は1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、トリエチルアミン、2, 6-ールチジン等の塩基の存在下、反応温度としては0°C~加熱還流下にて、好適には常温下で行なうことができる。

## 【0080】

合成経路3で一般式(15)

## 【0081】

## 【化27】



## 【0082】

[式中、R<sub>4</sub>、Ar及びnは前述の通り。]

で表される化合物は、上記一般式(14)で表される化合物を接触還元することにより製造することができる(第十一工程)。

## 【0083】

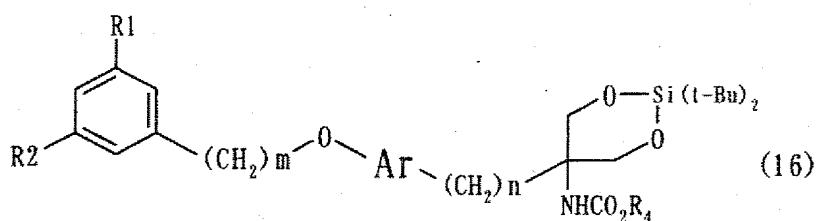
反応はメタノール、エタノール、THF、酢酸エチル、酢酸などを反応溶媒として用い、パラジウム担持活性炭、二酸化白金等の金属化合物を触媒として用いた、常圧~392kPaでの接触還元反応を0°C~60°Cで、好適には常温下で行なうことができる。

## 【0084】

合成経路3で一般式(16)

## 【0085】

## 【化28】



## 【0086】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、Ar、m及びnは前述の通り。]で表される化合物は、上記一般式(16)で表される化合物と、一般式(12)、あるいは一般式(13)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる(第十二工程)。

## 【0087】

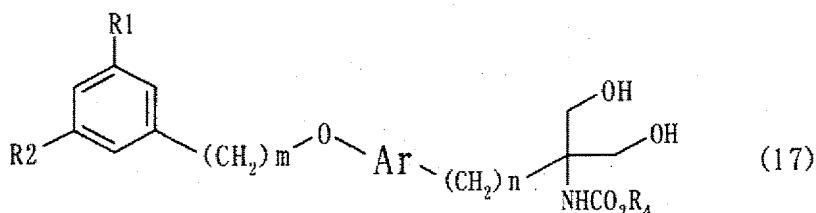
反応はジクロロメタン、クロロホルム、THFなどを溶媒として、酢酸銅(I)あるいは銅粉末を反応剤としてそれぞれ用い、モレキュラーシーブス4A、トリエチルアミンを添加することにより0°Cから加熱還流下で、好ましくは常温下で行なうことができる。

## 【0088】

合成経路3で一般式(17)

## 【0089】

## 【化29】



## 【0090】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、Ar、m及びnは前述の通り。]で表される化合物は、上記一般式(16)で表される化合物を脱シリル化することにより製造することができる(第十三工程)。

## 【0091】

反応はジクロロメタン、DMF、THF、メタノール、エタノールなどを溶媒として用い、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化セシウムなどを添加することにより、0°C～加熱還流下で、好適には0°Cで行なうことができる。

## 【0092】

合成経路3で一般式(1)で表される化合物は、上記一般式(17)で表される化合物を酸加水分解あるいはアルカリ加水分解することによって製造することができる(第十四工程)。

## 【0093】

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0°C～常温下に行なうことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0°C～加熱還流下にて、好適には80°C～100°Cにて行なうことができる。

## 【0094】

## 【実施例】

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

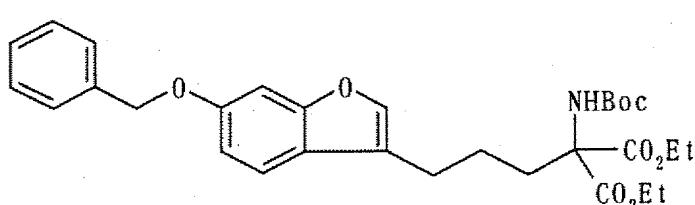
## 【0095】

## 〔参考例1〕

5-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-3-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル

## 【0096】

## 【化30】



## 【0097】

アルゴン気流下、ナトリウム-t-ブトキシド(1.11g)をTHF(40mL)、DMF(9mL)に溶解し、2-t-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル(2.96mL)を加えて1時間加熱還流した。反応液に6-ベンジルオキシ-3-(3-ヨードプロピル)ベンゾフラン(3.03g)のTHF(20mL)溶液を滴下して、2時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を含む黄色油状物(5.61g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (6H, t, J=7.3Hz), 1.45 (9H, s), 1.55-1.59 (2H, m), 2.37 (2H, br s), 2.66 (2H, t, J=7.3Hz), 4.22-4.30 (4H, m), 5.09 (2H, s), 5.94 (1H, br s), 6.93 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.04 (1H d, J=2.0Hz), 7.30-7.46 (7H, m).

FABMS : m/z 540 (M+H)<sup>+</sup>.

【0098】

〈参考例2-16〉

上記参考例1と同様の方法によって、各種アルキルハライドと2-チーブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチルから表1に示す化合物を合成した(表1)。

【0099】

【表1】

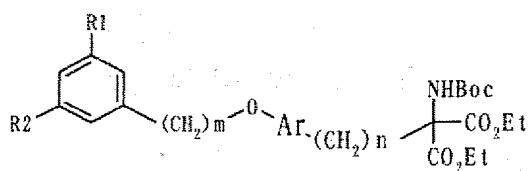


表1

参考 例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	Ar	n	收 率 (%)	性状	FABMS m/z
2	H	H	1		2	—	無色油状物	526(M+H) <sup>+</sup>
3	H	H	1		3	—	黃色油状物	639(M+H) <sup>+</sup>
4	H	H	1		3	—	黃色油状物	556(M+H) <sup>+</sup>
5	H	H	1		3	—	無色油状物	556(M+H) <sup>+</sup>
6	H	H	1		3	—	黃色油状物	556(M+H) <sup>+</sup>
7	H	H	0		3	—	無色油状物	542(M+H) <sup>+</sup>
8	H	H	1		1	—	黃色油状物	522(M+H) <sup>+</sup>
9	H	H	1		2	—	無色油状物	536(M+H) <sup>+</sup>
10	H	H	1		3	52	無色油状物	550(M+H) <sup>+</sup>
11	H	H	1		2	85	無色油状物	536(M+H) <sup>+</sup>
12	H	H	1		3	—	無色油状物	550(M+H) <sup>+</sup>
13	H	H	1		3	97	無色油状物	550(M+H) <sup>+</sup>
14	H	H	1		3	—	黃色油状物	551(M+H) <sup>+</sup>
15	CF <sub>3</sub>	H	0		3	40	無色油状物	555(M+H) <sup>+</sup>
16	H	H	1		3	—	黃色油状物	

## 【0100】

収率は次工程に併せて表2に示す。

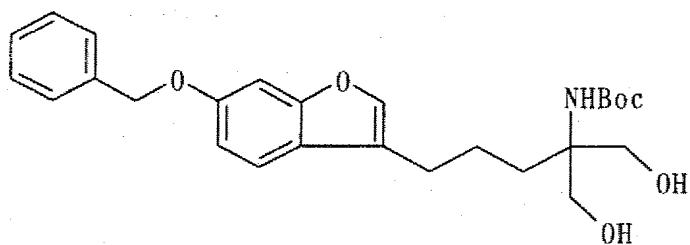
## 【0101】

## &lt;参考例1-7&gt;

2-[3-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-3-イル)プロピル]-2-ヒドロトリキシカルボニルアミノプロパン-1,3-ジオール

## 【0102】

## 【化31】



## 【0103】

参考例1の化合物(5.61 g)を無水THF(100mL)に溶解し、氷冷下水素ホウ素リチウム(238mg)を加えた。エタノール(5mL)を滴下し、室温にて2時間攪拌した後、5%塩酸水溶液を加えた。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、目的物(3.21 g, 91%、2工程通算収率)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 1.55-1.59 (2H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 2.64 (2H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, br s), 3.58 (2H, dd, J=6.8, 11.2Hz), 3.81 (2H, dd, J=5.4, 11.2Hz), 4.93 (1H, s), 5.10 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.06 (1H d, J=2.4Hz), 7.33-7.46 (7H, m). FABMS : m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0104】

## 〈参考例18-32〉

上記参考例17と同様の方法によって表1の化合物の還元反応を行い、表2に示す化合物を合成した。

## 【0105】

## 【表2】

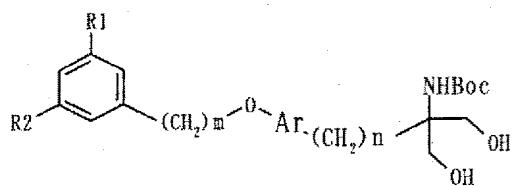


表2

参考例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	Ar	n	收率 (%)	性状	FABMS : m/z
18	H	H	1		2	85*	無色粉末	442 (M) <sup>+</sup>
19	H	H	1		3	53*	無色油状物	554 (M) <sup>+</sup>
20	H	H	1		3	83*	無色油状物	471 (M) <sup>+</sup>
21	H	H	1		3	73*	無色粉末	472 (M+H) <sup>+</sup>
22	H	H	1		3	69*	無色粉末	472 (M+H) <sup>+</sup>
23	H	H	0		3	72*	無色粉末	458 (M+H) <sup>+</sup>
24	H	H	1		1	23*	無色油状物	437 (M) <sup>+</sup>
25	H	H	1		2	54*	無色粉末	452 (M+H) <sup>+</sup>
26	H	H	1		3	50	無色粉末	466 (M+H) <sup>+</sup>
27	H	H	1		2	52*	無色粉末	452 (M+H) <sup>+</sup>
28	H	H	1		3	53*	無色油状物	466 (M+H) <sup>+</sup>
29	H	H	1		3	48*	無色油状物	466 (M+H) <sup>+</sup>
30	H	H	1		3	42*	無色アモル フス	467 (M+H) <sup>+</sup>
31	CF <sub>3</sub>	H	0		3	74*	無色油状物	439 (M+H) <sup>+</sup>
32	H	H	1		3	54*	黄色油状物	

## 二工程通算收率

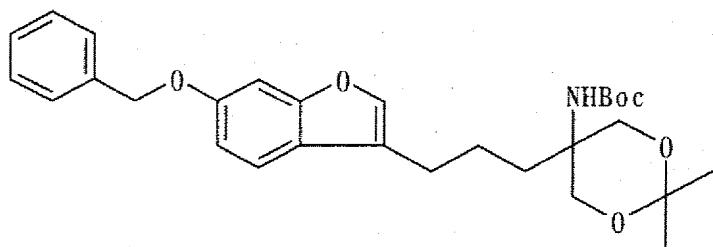
【0106】

〈参考例33〉

5-[3-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-3-イル)プロピル]-5-テトラブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン

【0107】

【化32】



## 【0108】

参考例17の化合物(3.21g)を無水ベンゼン(200mL)に溶解し、2,2-ジメトキシプロパン(8.64mL)、パラトルエンスルホン酸(321mg)を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温まで戻した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付し、目的物(1.83g, 52%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, s), 1.42 (12H, s), 1.60-1.78 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.3Hz), 3.63 (2H, t, J=11.7Hz), 3.87 (2H, d, J=11.7Hz), 4.90 (1H, s), 5.10 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.05 (1Hd, J=2.4Hz), 7.31-7.46 (7H, m).

FABMS : m/z 495 (M)<sup>+</sup>.

## 【0109】

## 〈参考例34-41〉

上記実施例33と同様の方法によって実施例18~20, 24, 26~29に示す化合物より、表3に示す化合物を合成した。

## 【0110】

## 【表3】

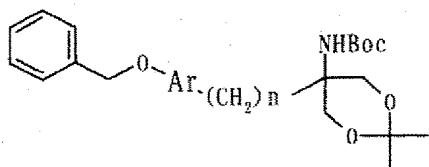


表3

参考 例	Ar	n	收率 (%)	性状	FABMS : m/z
34		2	54	無色油状物	481 (M) <sup>+</sup>
35		3	87	黄色粉末	549 (M) <sup>+</sup>
36		3	64	黄色粉末	511 (M) <sup>+</sup>
37		1	66	黄色粉末	477 (M <sup>+</sup> )
38		3	80	黄色粉末	505 (M) <sup>+</sup>
39		2	87	黄色アモルフ アス	491 (M) <sup>+</sup>
40		3	75	黄色油状物	505 (M) <sup>+</sup>
41		3	88	無色油状物	505 (M) <sup>+</sup>

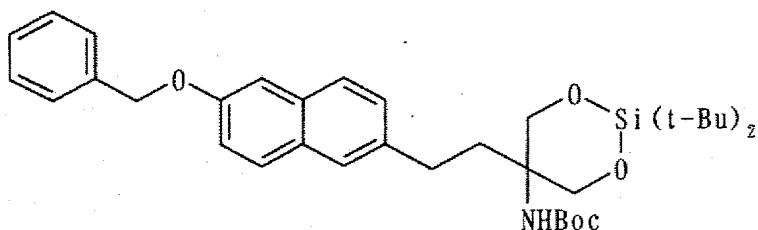
## 【0111】

&lt;参考例42&gt;

5-[2-(2-ベンジルオキシナフト-6-イル)エチル]-t-ブロトキシカルボニル  
アミノ-2, 2-ジ-t-ブチル-1, 3, 2-ジオキサシラン

## 【0112】

【化33】



## 【0113】

参考例25の化合物(3.03g)をDMF(50mL)に溶解し、0°Cでジ-t-ブチルシリルビストリフルオロメタンスルホネート(2.86g)のジクロロメタン(10mL)溶液、2,6-ノールチジン(1.56mL)を加え、同温で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をヘキサン、酢酸エチル混液で再結晶して目的の化合物(2.00g, 50%)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (9H, s), 1.08 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.91 (2H, m), 2.

6.7 (2H, m), 3.96 (2H, d,  $J=11.7$  Hz), 4.30 (2H, d,  $J=11.7$  Hz), 5.04 (1H, br s), 5.16 (2H, s), 7.18-7.21 (2H, m), 7.26-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=6.8, 7.3$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.48 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

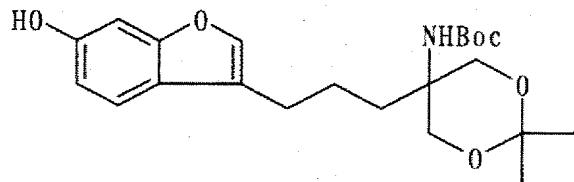
## 【0114】

## 〈参考例43〉

5-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-[ (6-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル) プロピル]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン

## 【0115】

## 【化34】



## 【0116】

参考例33の化合物 (1.44 g) を酢酸エチル (70 mL) に溶解し、10%パラジウム担持活性炭 (140 mg) を加え、室温下294 kPaで8時間接触還元した。不溶物を沪別した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) に付し、目的物 (782 mg, 54%) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.45 (3H, s), 1.59-1.75 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.64 (2H, t,  $J=1.7$  Hz), 3.89 (2H, d,  $J=11.7$  Hz), 4.98 (1H, s), 6.31 (1H, dd,  $J=2.0, 3.9$  Hz), 6.37 (1H, br s), 6.75 (1H, dd,  $J=2.4, 8.3$  Hz), 6.94 (1Hd,  $J=2.4$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=8.3$  Hz). FABMS : m/z 405 (M)<sup>+</sup>.

## 【0117】

## 〈参考例44-51〉

上記参考例43と同様の方法によって、表3に示す化合物を接触還元することにより、表4に示す化合物を合成した。

## 【0118】

## 【表4】

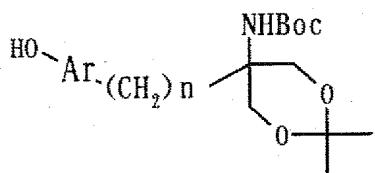


表4

参考 例	Ar	n	收率 (%)	性状	FABMS : m/z
44		2	82	無色粉末	394 (M+H) +
45		3	99	無色粉末	504 (M) +
46		3	9	黄色油状物	421 (M) +
47		1	quant.	紫色アモルフ アス	387 (M+) +
48		3	quant.	黄色粉末	415 (M) +
49		2	quant.	黄色アモルフ アス	401 (M) +
50		3	85	黄色油状物	415 (M) +
51		3	89	無色油状物	415 (M) +

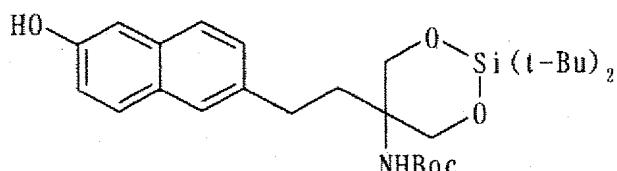
## 【0119】

&lt;参考例52&gt;

5-tert-ブロトキシカルボニルアミノ-5-[2-(2-ヒドロキシナフト-6-イル)エチル]-2,2-ジ-tert-ブチル-1,3,2-ジオキサシラン

## 【0120】

【化35】



## 【0121】

参考例42の化合物(2 g)を酢酸エチル(50 mL)、エタノール(50 mL)混液に懸濁し、10%パラジウム担持活性炭(400 mg)を加え、室温、常圧下で5時間接触還元した。不溶物を沪別した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)に付し、目的物(1.50 g, 88%)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.91 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.31 (2H, d, J=11.7 Hz), 5.05 (1H, br s),

5.15 (1H, br s), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.10 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.50 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz).

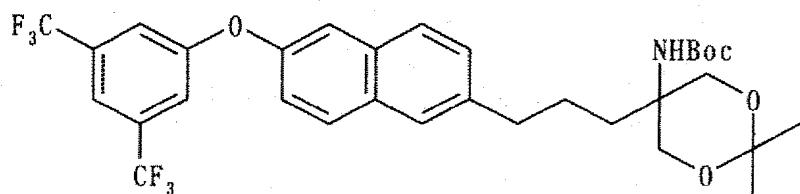
## 【0122】

〈参考例53〉

5-セーブドキシカルボニルアミノ-5-{3-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)ナフト-6-イル]プロピル}-2,2ジメチル-1,3ジオキサン

## 【0123】

## 【化36】



## 【0124】

参考例48の化合物 (860 mg) をジクロロメタン (17 mL) に懸濁し、アルゴン気流下、3,5-ビストリフルオロメチルフェニルホウ酸 (534 mg)、酢酸銅 (376 mg)、モレキュラーシーピス4A (430 mg)、トリエチルアミン (1.44 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。不溶物を沪別し、沪液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 7:2 → 3:2) で精製して、目的の化合物 (99 mg, 9%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.58 (3H, s), 1.68–1.76 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.65 (2H, d, J=12.2 Hz), 3.89 (2H, d, J=12.2 Hz), 4.89 (1H, s), 7.10–7.15 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.58 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz).

FABMS : m/z 587 (M)<sup>+</sup>.

## 【0125】

〈参考例54–57〉

上記参考例53と同様の方法によって、参考例47, 48~51の化合物より、表5に示す化合物を合成した。

## 【0126】

## 【表5】

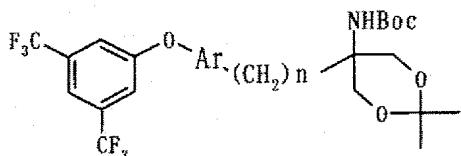


表5

参考 例	Ar	n	収率 (%)	性状	FABMS : m/z
54		1	12	黄色アモルフ アス	600 (M+H) <sup>+</sup>
55		2	19	黄色油状物	614 (M+H) <sup>+</sup>
56		3	21	黄色油状物	628 (M+H) <sup>+</sup>
57		3	15	無色油状物	628 (M+H) <sup>+</sup>

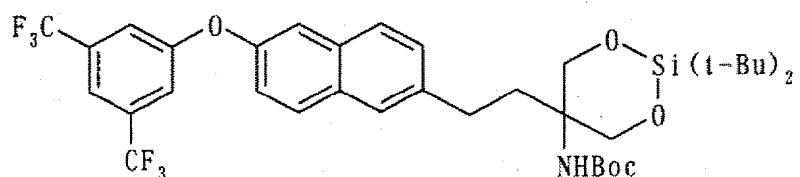
## 【0127】

〈参考例58〉

5-テトラブロキシカルボニルアミノ-5-{3-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)ナフト-6-イル]エチル}-2,2-ジ-テトラブチル-1,3,2-ジオキサシラン

## 【0128】

【化37】



## 【0129】

参考例52の化合物(480mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、アルゴン気流下、3,5-ビストリフルオロメチルフェニルホウ酸(493mg)、酢酸銅(1.74mg)、モレキュラーシーブ4A(1.50g)、トリエチルアミン(266μL)を加え、室温にて8時間攪拌した。3,5-ビストリフルオロメチルフェニルホウ酸(493mg)、トリエチルアミン(266μL)を追加し、さらに一夜攪拌した。不溶物を沪別し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的の化合物(155mg, 23%)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (9H, s), 1.09 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.94 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.98 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.32 (2H, d, J=11.7 Hz), 5.06 (1H, br s), 7.19 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (3H, s), 7.58 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.3 Hz).

## 【0130】

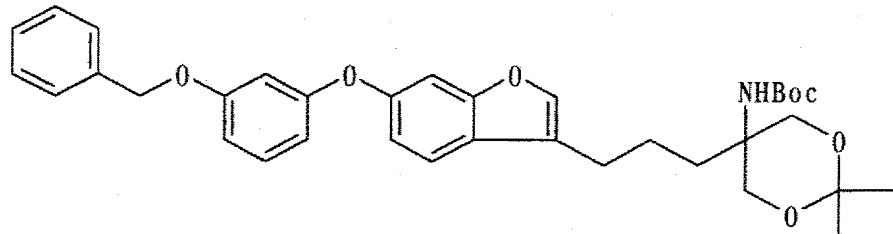
〈参考例59〉

5-{3-[6-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンゾフラン]-3-イル}プロピ

ル) -5-チーブトキシカルボニルアミノ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン

【0131】

【化38】



【0132】

参考例43の化合物(259mg)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、トリ(3-ベンジルオキシ)フェニルビスマスジアセテート(100mg)、銅粉末(1.6mg)を加えて、室温にて20時間攪拌した。不溶物を沪別し、沪液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、目的の化合物(37mg, 25%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.44 (3H, s), 1.65-1.78 (4H, m), 2.66 (2H, t, J=7.3Hz), 3.65 (2H, t, J=11.7Hz), 3.88 (2H, d, J=11.7Hz), 4.91 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 2.4Hz), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 7.11 (1H, d, J=2.4Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.3, 8.8Hz), 7.30-7.45 (7H, m).  
FABMS : m/z 587 (M)<sup>+</sup>.

【0133】

〈参考例60-66〉

上記参考例59と同様の方法によって、参考例44~50の化合物から、表6に示す化合物を合成した。

【0134】

【表6】

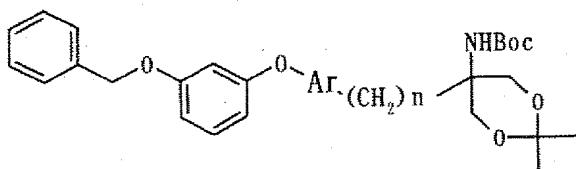


表 6

参考 例	Ar	n	収率 (%)	性状	FABMS : m/z
60		2	75	無色油状物	576 (M+H) <sup>+</sup>
61		3	57	黄色アモルフ アス	689 (M+H) <sup>+</sup>
62		3	72	黄色油状物	603 (M) <sup>+</sup>
63		2	64	無色アモルフ アス	583 (M) <sup>+</sup>
64		3	42	黄色粉末	597 (M) <sup>+</sup>
65		2	50	無色油状物	583 (M) <sup>+</sup>
66		3	55	無色油状物	597 (M) <sup>+</sup>

## 【0135】

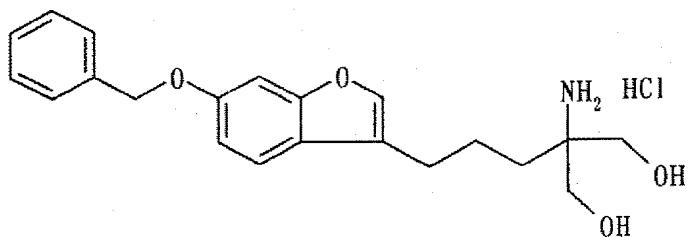
## &lt;実施例1&gt;

2-アミノ-2-[3-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-3-イル)プロピル]

プロパン-1, 3-ジオール塩酸塩

## 【0136】

## 【化39】



## 【0137】

参考例17の化合物(392mg)をメタノール(4mL)に溶解し、0°Cで無水塩酸-メタノール溶液(4mL)を加えた。室温に戻し1.5時間攪拌した後、このまま溶媒を減圧留去し、目的物(310mg、quant.)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42-1.45 (2H, m), 1.62-1.66 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.42-3.45 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.31 (2H, br s), 6.94 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.22 (1Hd, J=2.0Hz), 7.32-7.52 (6H, m), 7.65 (1H, s), 7.73 (3H, br s).

FABMS : m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>.

融点122-124°C.

【0138】

〈実施例2-22〉

上記実施例1と同様の方法により、参考例18~23, 30~32, 53~57, 59~66に示す化合物から、表7及び表8に示す化合物を合成した。

【0139】

【表7】

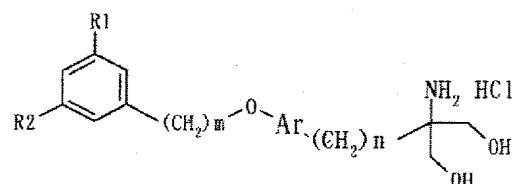


表 7

実 施 例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	Ar	n	収 率 (%)	性状	FABMS m/z	融点(°C)
2	H	H	1		2	99	灰白色粉末	342(M+H) <sup>+</sup>	151-153
3	H	H	1		3	87	緑色アモル フアス	354(M+H) <sup>+</sup>	
4	H	H	1		3	88	無色粉末	372(M+H) <sup>+</sup>	135-137
5	H	H	1		3	93	無色粉末	372(M+H) <sup>+</sup>	203-205
6	H	H	1		3	96	淡褐色粉末	372(M+H) <sup>+</sup>	174-176
7	H	H	0		3	91	無色粉末	358(M+H) <sup>+</sup>	170-173
8	H	H	1		3	78	淡黄色粉末	467(M+H) <sup>+</sup>	130-132
9	CF <sub>3</sub>	H	0		3	95	無色油状物	371(M+H) <sup>+</sup>	
10	H	H	1		3	96	無色粉末	406(M+H) <sup>+</sup>	203-205
11	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0		1	31	無色粉末	460(M+H) <sup>+</sup>	172-174
12	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0		3	65	無色粉末	488(M+H) <sup>+</sup>	188-189
13	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0		3	85	無色粉末	488(M+H) <sup>+</sup>	192-194
14	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0		2	34	無色アモル フアス	474(M+H) <sup>+</sup>	

【0140】

【表8】

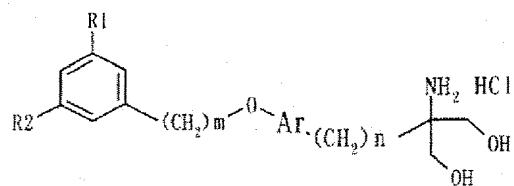


表 8

実 施 例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	Ar	n	收 率 (%)	性状	FABMS	融点(℃)
								m/z	
15	OBn	H	1		3	quant.	黃綠色粉末	448(M+H) <sup>-</sup>	126—128
16	OBn	H	1		2	quant.	黃色アモルフ アス	436(M+H) <sup>-</sup>	
17	OBn	H	1		3	81	無色粉末	449(M+H) <sup>-</sup>	119—122
18	OBn	H	1		3	78	黃色アモルフ アス	464(M+H) <sup>-</sup>	
19	OBn	H	1		2	90	無色粉末	444(M+H) <sup>-</sup>	178—180
20	OBn	H	1		3	87	淡褐色アモル フアス	458(M+H) <sup>-</sup>	
21	OBn	H	1		2	81	無色粉末	444(M+H) <sup>-</sup>	120—122
22	OBn	H	1		3	97	淡色アモルフ アス	458(M+H) <sup>-</sup>	

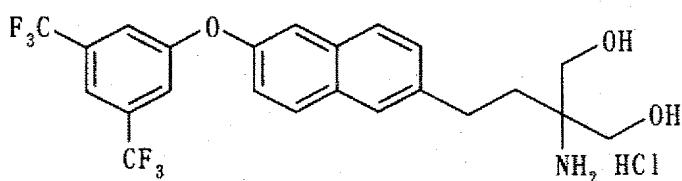
## 【0141】

## 〈実施例23〉

2-アミノ-2-[2-(3, 5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)ナフト-6-イル]エチル]プロパン-1, 3-ジオール

## 【0142】

## 【化40】



## 【0143】

参考例58の化合物(150mg)をTHF(5mL)に溶解し、TBAF(1.05mL, 1.0 mol/mL THF溶液)を加えて、室温にて2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製して、無色油状物を得た。これをメタノール(3mL)に溶解し、無水塩酸-酢酸エチル溶液(3mL)を加えて、常温下一夜攪拌した。溶媒を留去して、目的の化合物(101mg, 94%)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.87-1.91 (2H, m), 2.76-2.81 (2H, m), 3.56 (4H, s), 5.43 (2H, br s), 7.38 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, d, J=2.0Hz), 7.67 (2H, s), 7.76 (1H, s), 7.84-7.87 (2H, m), 7.87 (3H, br s), 7.99 (2H, d, J=8.8Hz).

FABMS : m/z 474 (M+H)<sup>+</sup>.

融点 150-152°C.

#### 【0144】

<実験例> マウス宿主対移植片拒絶反応に対する被験化合物の抑制作用

トランスペランテーション(Transplantation)、第55巻、第3号、第578-591頁、1993年、に記載の方法を参考にして行った。BALB/c系雄性マウス6~8週齢(日本チャールス・リバーまたは日本エスエルシー)から脾臓を採取した。脾臓は、RPMI-1640培地(ギブコまたは岩城硝子)中に取り出し、スライドグラス2枚ですり潰しセルストレーナー(70μm、ファルコン)を通過させることにより脾細胞浮遊液にした。この脾細胞浮遊液を遠心して上清を除去した後、塩化アンモニウムトリス等張緩衝液を加えて赤血球を溶血させた。RPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に浮遊した。これに最終濃度が25μg/mLとなるようにマイトイシンC(協和醣酵)を加え、37°C、5%CO<sub>2</sub>下で30分間培養した。RPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に2.5×10<sup>8</sup>個/mLとなるように浮遊し、これを刺激細胞浮遊液とした。刺激細胞浮遊液20μL(5×10<sup>6</sup>個/匹)を、27G針およびマイクロシリジ(ハミルトン)を用いてC3H/HeN系雄性マウス6~8週齢(日本クレアまたは日本エスエルシー)の右後肢足蹠部皮下に注射した。正常対照群には、RPMI-1640培地のみを注射した。4日後に、右膝下リンパ節を摘出し、メトラーAT201型電子天秤(メトラー・トレド)を用いて重量を測定した。被験化合物は、刺激細胞注射日から3日後まで、1日1回、計4回、連日腹腔内投与した。対照群には、被験化合物の調製に用いたものと同じ組成の溶媒を投与した。なお、抑制率(%)は、以下に示す計算式を用いて算出した。

#### 【0145】

#### 【数1】

$$\frac{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{被験化合物群の右膝下リンパ節重量})}{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{正常対照群の右膝下リンパ節重量})} \times 100$$

$$\frac{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{正常対照群の右膝下リンパ節重量})}{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{正常対照群の右膝下リンパ節重量})} \times 100$$

#### 【0146】

結果を表9に示す。

#### 【0147】

#### 【表9】

表9

実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
1	3	72	17	3	78
2	3	65	18	0.3	71
4	0.3	52	19	0.3	79
10	3	74	20	0.3	72
11	0.3	69	21	3	66
13	10	88	22	0.3	79
14	10	66	23	10	72
16	0.3	63			

## 【0148】

以上のように、一般式(1)で表される本発明化合物は動物実験モデルにおいてその有効性が確認された。

## 【0149】

## 【発明の効果】

上述のように、本発明は、2-アミノプロパン-1、3-ジオール側鎖を連結させたヘテロ環誘導体が強力な免疫抑制作用を有することを見出したものである。このような免疫抑制作用を有する化合物は、臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬、自己免疫疾患の予防または治療薬、関節リウマチの予防または治療薬、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬及び気管支喘息または花粉症の予防または治療薬として有用である。

(51) Int. Cl. 7

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	31/44	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	31/47	A 6 1 K	31/47
A 6 1 P	11/02	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/06	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	27/14	A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/06	A 6 1 P	37/06
C 0 7 D	209/14	C 0 7 D	209/14
C 0 7 D	213/64	C 0 7 D	213/64
C 0 7 D	215/20	C 0 7 D	215/20
C 0 7 D	307/81	C 0 7 D	307/81
C 0 7 D	307/91	C 0 7 D	307/91
C 0 7 D	333/58	C 0 7 D	333/58

101

(72) 発明者 安藤 尚基

群馬県邑楽郡板倉町朝日野4-7-12

(72) 発明者 栗山 和彦

栃木県小山市乙女1-7-16

F ターム(参考) 4C031 DA04

4C037	PA09	SA04								
4C055	AA01	BA02	BA42	BB04	CA02	CA27	DA01	FA11	FA32	FA37
4C086	AA01	AA02	AA03	BA05	BA06	BB03	BC13	BC17	BC28	MA01
	MA04	MA10	NA14	ZA33	ZA34	ZA59	ZA89	ZB07	ZB08	ZB15
4C204	BB01	BB09	CB02	CB03	DB13	EB02	FB01	GB25		
4C206	AA01	AA02	AA03	FA07	KA04	MA01	MA04	MA13	MA14	NA14
	ZA33	ZA34	ZA59	ZA89	ZB07	ZB08	ZB15			
4H006	AA01	AA03	AB20	BJ30	BN10	BP30	BU36			